

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/092207 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001393

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Februar 2006 (16.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102005009240.3 1. März 2005 (01.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SERNO, Peter
[DE/DE]; Offenbachstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). HEINIG, Roland [DE/DE]; Rückertweg 53, 42115
Wuppertal (DE). PAULI, Kerstin [DE/DE]; Saarland-
str. 54, 44139 Dortmund (DE). HAYAUCHI, Yutaka
[DE/DE]; Heymannstr. 38, 51373 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE
AG; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMS WITH IMPROVED PHARMACOKINETIC PROPERTIES

(54) Bezeichnung: ARZNEIFORMEN MIT VERBESSERTEN PHARMAKOKINETISCHEN EIGENSCHAFTEN

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical formulations of Vardenafil, which rapidly dissolve in the mouth and lead to an increase in bioavailability and a plateau-shaped plasma concentration curve and method for production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Arzneimittelformulierungen von Vardenafil, die sich schnell im Mund auflösen und die zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit und zu einem plateau-artigen Verlauf der Plasmakonzentration führen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.



WO 2006/092207 A1

Arzneiformen mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Arzneimittelformulierungen von Vardenafil die sich schnell im Mund auflösen und die zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit und zu einem plateauartigen Verlauf der Plasmakonzentration führen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Imidazotriazinon-Derivate, wie Vardenafil sowie dessen Verwendung als cGMP Phosphodiesterase-Inhibitor und dessen Wirkungsspektrum sind bekannt (z.B. WO 99/24433) und unter dem Namen Levitra® im Markt erhältlich. Der therapeutische Einsatz von Vardenafil wird jedoch durch dessen geringe Bioverfügbarkeit von etwa 14 % sowie den raschen Abfall der Plasmakonzentration etwa 1 Stunde nach der Applikation von Vardenafil beeinträchtigt. Eine geringe Bioverfügbarkeit hat grundsätzlich hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen zwischen verschiedenen Individuen zur Folge, ferner muss die Dosierung erhöht werden, um eine bestimmte Exposition zu erreichen. Das rasche Abfallen der Plasmakonzentration etwa 1 Stunde nach der oralen Einnahme von Vardenafil birgt das Risiko, dass nachfolgend eine geringere therapeutische Wirksamkeit resultiert. Die Patienten müssen daher den Zeitpunkt der Einnahme genau planen, um in den Vor-
- 10 teil hoher Plasmakonzentrationen zu gelangen.
- 15

- Aus diesen Gründen wurde versucht, eine Arzneiform von Vardenafil zu finden, welche eines der genannten Probleme löst. Die Anmeldung US 2003/0134861 A1 beschreibt Formulierungen zur transmucosalen Applikation von Phosphodiesterase – Inhibitoren, beispielsweise bukkale Arzneiformen oder sublinguale Tabletten. Wie die Vergleichsbeispiele 1 bis 3 jedoch zeigen, resultieren im Fall von Vardenafil nach Applikation über die orale Schleimhaut sehr unbefriedigende Plasmakonzentrationen mit hoch variabler, unvollständiger und langsamer Absorption des Wirkstoffes.
- 20

- Daneben wurden Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung von cGMP Phosphodiesterase – Inhibitoren beschrieben (WO 00/24383). Derartige Arzneiformen können das Problem des raschen Abfallens der Plasmakonzentrationen lösen. Retardarzneiformen sind jedoch groß und sind für einen Teil der Patienten schwer zu schlucken. Ferner beheben sie in keiner Weise das Problem der geringen Bioverfügbarkeit von Vardenafil.
- 25

- Ferner wurden im Mund zerfallende Arzneiformen von cGMP Phosphodiesterase – Inhibitoren beschrieben. US 6,221,402 beschreibt eine Arzneiform unter anderem für Antiimpotenz – Wirkstoffe, in der der wirkstoffhaltige Kern unter anderem mit einem Speichel – unlöslichen Polymer überzogen ist. US 2002/0002172 beschreibt eine im Mund zerfallende Arzneiform der cGMP Phosphodiesterase – Inhibitors Sildenafil, die den Wirkstoff als freie Base geringer Wasserlöslichkeit enthält. Derartige im Mund zerfallende Arzneiformen haben den Vorteil der leichten Einnehmbarkeit durch den Patienten, da die Arzneiform bereits im Mund zerfällt. Sie bewirken
- 30

jedoch weder eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit noch ein längeres Anhalten von Plasmakonzentrationen. Da die zerfallene Arzneiform vom Patienten innerhalb kurzer Zeit heruntergeschluckt wird, erfolgt eine Auflösung des Wirkstoffes wie bei einer konventionellen Schlucktablette erst im Magen. Es resultiert daher im besten Fall eine ähnliche Bioverfügbarkeit wie nach Applikation
5 konventioneller Schlucktabletten.

Überraschenderweise wurden nun im Mund zerfallende Arzneiformen von Vardenafil gefunden, die zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit und zu einem plateau-artigen Verlauf der Plasmakonzentration führen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen besitzen im Vergleich zu einer üblichen, mit Wasser zu schluckenden Tablette eine deutlich erhöhte Bioverfügbarkeit. Dabei
10 werden die höheren Plasmakonzentrationen insbesondere in dem Zeitraum erreicht, in dem bei der üblichen Schlucktablette bereits wieder ein Abfallen der Plasmakonzentrationen eintritt, also beispielsweise im Bereich 0 bis 5 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Als Folge ist bei gleicher Dosis mit einer verbesserten Wirksamkeit in dieser Zeit zu rechnen. Insbesondere die Erhöhung der Plasmakonzentrationen noch mehrere Stunden nach Applikation
15 einer besonders schnell zerfallenden und freisetzenden Arzneiform stellt eine unerwartete Entdeckung dar, da man durch Beschleunigen der Wirkstoffauflösung eher ein rascheres Anfluten und schnelleres Abfallen der Vardenafil – Plasmakonzentrationen erwartet hätte.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vardenafil enthaltende Arzneimittel-Formulierung die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Löslichkeit der eingesetzten Form von Vardenafil in einer
20 kleinen Menge wässriger Flüssigkeit ausreichend hoch ist und die Lösegeschwindigkeit aus der im Mund zerfallenden Formulierung ausreichend schnell ist. Es wurde gefunden, dass dies gewährleistet ist, wenn sich mindestens 80 % der Vardenafil – Dosis aus der eingesetzten Substanzform, beispielsweise dem Salz oder der Mischung mit einer Säure, bei 25°C in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung auflöst und wenn die Freisetzungsrates aus der Arzneiform in 900 ml physiolo-
25 gischer Kochsalzlösung innerhalb der ersten 5 Minuten mindestens 70 % beträgt (37°C, USP Blattrührerapparatur, 50 Umdrehungen pro Minute).

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Anwendung eines optimalen Einnahmeverfahrens für die erfindungsgemäßen Zubereitungen. Üblicherweise werden trans mukosale Arzneiformen möglichst lange und intensiv mit der Schleimhaut in Kontakt gebracht, beispielsweise durch Ankleben eines
30 wirkstoffhaltigen Filmes auf die Mundschleimhaut. Wenn dies nicht erwünscht oder möglich ist, werden Tabletten im Allgemeinen mit etwas Flüssigkeit geschluckt. Es wurde gefunden, dass beide Verfahrensweisen die erzielbare Bioverfügbarkeit von Vardenafil beeinträchtigen. Dagegen kann eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Vardenafil erreicht werden, wenn der Patient die erfindungsgemäße Arzneiform in die Mundhöhle einlegt, deren Zerfall im Mund abwartet und

nachfolgend die entstehende Lösung oder Suspension schluckt. Die erfindungsgemäßen Arzneiformen werden daher in einem Primärpackmittel, beispielsweise einer Kunststoffflasche oder einer Blisterpackung, verpackt, und mit einem Etikett oder Beipackzettel versehen, in dem die genannte Einnahmeweise beschrieben ist.

- 5 Im Einzelnen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen Vardenafil in Form eines seiner Salze mit einer Säure enthalten. Die Salze können lösungsmittelfrei oder lösungsmittelhaltig sein und in einer unterschiedlichen polymorphen Form vorliegen. Beispiele sind Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, Vardenafil Dimesilat Monohydrat oder Vardenafil Monomesilat. Es sind aber auch Salze des Vardenafil mit Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, 10 Essigsäure, Adipinsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Glutaminsäure, Glutarsäure, Glycerophosphorsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Phosphorsäure, Lactobionsäure, Malonsäure, Naphtalenesulfonsäure, Naphtalenedisulfonsäure oder Toluolsulfonsäure möglich. Alternativ ist es auch möglich, erfindungsgemäße Formulierungen durch gemeinsames Verarbeiten von Vardenafil und Säure in eine Arzneiform zu erhalten. In diesem Fall bildet sich das entsprechende Salz 15 während des Auflösungs Vorganges im Mund. Zur Erreichung der erfindungsgemäßen Lösungsgeschwindigkeit ist es ferner vorteilhaft, wenn das Vardenafil – Salz in der Arzneiform in gemahlener, amorpher oder bereits gelöster Form enthalten ist. Bevorzugt wird das Vardenafil oder Vardenafil – Salz in mikronisierter Form zugesetzt, deren mittlere Teilchengröße kleiner als 20 µm ist. Der Gehalt von Vardenafil oder Vardenafil – Salz in der schnell im Mund zerfallenden 20 Arzneiform liegt bevorzugt zwischen 0,8 % und 25 % (berechnet als Vardenafil Base).

- Das Vardenafil – Salz wird in einem der bekannten Verfahren in eine schnell im Mund zerfallende Arzneiform überführt. Unter schnell im Mund zerfallender Arzneiform wird hierbei verstanden, dass die Zerfallszeit der Arzneiform (Methode der Europäischen Pharmakopoe) kürzer als 3 Minuten, vorzugsweise kürzer als 1 Minute ist. Hierzu eignen sich das Mischen des Wirkstoffes 25 mit Zuckern, Zuckeralkoholen, Sprengmitteln oder anderen Zerfallsförderern sowie weiteren Hilfsstoffen wie Tenside, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel Geschmackstoffe, Farbstoffe oder Füllstoffe und Verpressen auf einer Tablettenmaschine. Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Zuckeralkoholen wie Mannit oder Sorbit, insbesondere in einer Konzentration (bezogen auf die fertige Tablette) von 40 % bis 99 %. Alternativ kann das Vardenafil – Salz zusammen mit Hilfs- 30 stoffen wie Zuckern, Zuckeralkoholen, Polymeren oder Tensiden in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, die Lösung oder Suspension wird in Blisternäpfe dosiert und einem Gefriertrocknungsprozess unterworfen. Ebenfalls alternativ kann das Vardenafil – Salz zusammen mit Hilfsstoffen wie Filmbildnern, Weichmachern, Geschmacks- und Farbstoffen in einem organischen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden und zu einem Film verarbeitet 35 werden. Auch eine lösungsmittelfreie Filmherstellung mit schmelzbaren Filmformulierungen ist

möglich. Nach der Herstellung werden die Filme auf die einer Einzeldosis entsprechenden Stücke geschnitten.

Vergleichsbeispiel 1

Geringe und langsame Absorption von Vardenafilhydrochlorid aus einer Arzneiform zur Applikation über die Mundschleimhaut

30 mg Vardenafilhydrochlorid, 54 mg Methylparahydroxybenzoat, 6 mg Propylparahydroxybenzoat und 9 g Saccharose werden in etwa 20 g Wasser gelöst. Der pH wird mit 20 %iger Milchsäurelösung auf 3.9 eingestellt. Danach wird mit Wasser auf die Gesamteinsatzmenge von 33,405 g aufgefüllt. 10 Probanden werden jeweils 11.97 g dieser Lösung (entsprechend 10 mg Vardenafil) für 15 Minuten sublingual appliziert. Als Vergleich wird im Cross-over – Verfahren eine übliche, mit Wasser zu schluckende Tablette gegeben, die aus folgenden Bestandteilen besteht: 11,852 mg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 105,023 mg Mikrokristalline Cellulose, 6,25 mg Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, 0,625 mg kolloidales Siliciumdioxid, 1,25 mg Magnesiumstearat, 2,391 mg Hypromellose, 0,797 mg Macrogol 400, 0,653 mg Titandioxid, 0,133 mg gelbes Eisenoxid und 0,011 mg rotes Eisenoxid. Im Vergleich zu dieser als Referenz dienenden Standardtablette ergibt sich für die sublingual applizierte Lösung lediglich eine relative Bioverfügbarkeit von 24,6 %.

Vergleichsbeispiel 2

Geringe und langsame Absorption von Vardenafil aus einer Arzneiform zur Applikation über die Mundschleimhaut

2 g Vardenafil, 0,1g Ascorbylpalmitat, 0,5 g α -Tocopherol und 7,8 g Trometamol werden in 250 g Polysorbat 20, 400 g 1,2 Propylenglykol, 250 g Ethanol 96 %, 35,8 g 1 M Salzsäure und 52.6 g Wasser gelöst. 5 ml dieser Lösung (entsprechend 10 mg Vardenafil) werden 10 Probanden 15 Minuten lang sublingual gegeben. Im Cross-over Vergleich erhalten die Probanden die in Vergleichsbeispiel 1 beschriebene 10 mg Vardenafil Tablette als Referenz, die mit Wasser geschluckt wird. Die relative Bioverfügbarkeit der sublingual applizierten Lösung beträgt 18,9 %.

Vergleichsbeispiel 3

Geringe und langsame Absorption von Vardenafilmesilat aus einer Arzneiform zur Applikation über die Mundschleimhaut

10 Probanden erhalten jeweils für 15 Minuten sublingual eine Tablette appliziert, die aus 2,39 mg Vardenafilmonomesilat, 0,0986 mg Methansulfonsäure, 20 mg Mannit, 2 mg Croscarmellose Natrium, 25,3 mg Mikrokristalliner Cellulose, 1 mg Magnesiumstearat und 0,25 mg hochdisperssem Siliziumdioxid besteht. Die Tablette hat eine Zerfallszeit von 4 Minuten. Im Cross-over

Vergleich erhalten die Probanden die in Vergleichsbeispiel 1 beschriebene 10 mg Vardenafil Tablette als Referenz, die mit Wasser geschluckt wird. Die dosisnormierte relative Verfügbarkeit der Sublingualtablette beträgt 43,9 %.

Vergleichsbeispiel 4

- 5 Fehlen erhöhter Bioverfügbarkeit bei einer nicht erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette

- 11 Probanden erhalten jeweils eine schnell im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 10,7 mg Vardenafildihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 0,484 mg gelbem Eisenoxid, 0,066 mg rotem Eisenoxid, 1,1 mg Aprikosenaroma, 4,4 mg Aspartam, 6,6 mg Magnesiumstearat und 196,65 mg Pharmaburst® (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI). Diese schnell im Mund zerfallende Tablette ist nicht erfindungsgemäß, da sich in 10 ml Physiologischer Kochsalzlösung bei 25°C nur etwa 0,1 mg Vardenafildihydrat (entsprechend etwa 1 % der applizierten Dosis) lösen und somit das Löslichkeitskriterium der eingesetzten Wirkstoffform nicht erfüllt wird. Im Cross-over – Vergleich zu der im Vergleichsbeispiel 1 aufgeführten Referenztablette beträgt die relative
- 15 Bioverfügbarkeit 97,3 %.

Vergleichsbeispiel 5

Fehlen erhöhter Bioverfügbarkeit bei einer nicht erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette

- 11 Probanden erhalten jeweils eine im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 10,7 mg Vardenafildihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 5 mg gemahlener Bernsteinsäure, 0,484 mg gelbem Eisenoxid, 0,066 mg rotem Eisenoxid, 1,1 mg Aprikosenaroma, 4,4 mg Aspartam, 6,6 mg Magnesiumstearat und 191,65 mg Pharmaburst® (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI). Diese schnell im Mund zerfallende Tablette ist nicht erfindungsgemäß, da die Wirkstoff-
- 20 freisetzung in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute in der USP Blattrührerapparatur nur 40 % in 5 Minuten beträgt und somit das erfindungsgemäße Lösungsgeschwindigkeitskriterium nicht erfüllt wird. Im Cross-over – Vergleich zu der im Vergleichsbeispiel 1 aufgeführten Referenztablette beträgt die relative Bioverfügbarkeit 101,8 %.
- 25

Beispiel 6

Nachweis erhöhter Bioverfügbarkeit bei einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette

12 Probanden erhalten jeweils eine schnell im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 11,85 mg
5 Vardenafil hydrochlorid trihydrat, 0,55 mg gelbem Eisenoxid, 0,075 mg rotem Eisenoxid, 0,75 mg
Aprikosenaroma, 0,125 mg Neohesperidin-Dihydrochalcone, 2,50 mg Aspartam 0,625 mg
hochdispersem Siliciumdioxid, 3,125 mg Magnesiumstearat und 105,4 mg Pharmaburst®. Vom
eingesetzten Wirkstoff lösen sich bei 25°C in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung etwa 10,4 mg
(entsprechend 8,8 mg Vardenafil) und somit 88 % der Dosis. Die Wirkstofffreisetzung in 900 ml
10 physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute in der USP Blatt-
rührerapparatur beträgt 73 % in 5 Minuten. Somit sind das erfindungsgemäße Löslichkeits- und
Lösegeschwindigkeitskriterium erfüllt. Im Vergleich zu der im Vergleichsbeispiel 1 beschriebenen
Referenztablette beträgt die relative Bioverfügbarkeit 141 %. Die entsprechenden pharmako-
kinetischen Parameter sind in Tabelle 1 (Anlage), der Verlauf der mittleren Plasmakonzentrationen
15 in Abbildung 1 (Anlage) vergleichend dargestellt.

Beispiel 7

Nachweis erhöhter Bioverfügbarkeit bei einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette

11 Probanden erhalten jeweils eine im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 5,93 mg
20 Vardenafil hydrochlorid trihydrat, 0,352 mg gelbem Eisenoxid, 0,048 mg rotem Eisenoxid,
0,48 mg Aprikosenaroma, 0,08 mg Neohesperidin-Dihydrochalcone, 1,60 mg Aspartam 0,40 mg
hochdispersem Siliciumdioxid, 2 mg Magnesiumstearat und 69,11 mg Pharmaburst®. Der einge-
setzte Wirkstoff löst sich bei 25°C in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung zu 91 %. Die Wirk-
stofffreisetzung in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro
25 Minute in der USP Blattrührerapparatur beträgt 78 % in 5 Minuten. Somit sind das erfindungs-
gemäße Löslichkeits- und Lösegeschwindigkeitskriterium erfüllt. Als Vergleich wird im Cross-
over – Verfahren eine übliche, mit Wasser zu schluckende Tablette gegeben, die aus folgenden
Bestandteilen besteht: 5,926 mg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat (entsprechend 5 mg
Vardenafil), 75,419 mg Mikrokristalline Cellulose, 4,35 mg Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon,
30 0,435 mg kolloidales Siliciumdioxid, 0,87 mg Magnesiumstearat, 1,664 mg Hypromellose,
0,555 mg Macrogol 400, 0,455 mg Titandioxid, 0,092 mg gelbes Eisenoxid und 0,007 mg rotes
Eisenoxid. Im Vergleich zu dieser Referenztablette beträgt die relative Bioverfügbarkeit 149.6 %.

Noch bis zu 12 Stunden nach Applikation der erfindungsgemäßen Tablette sind die Plasmakonzentrationen höher als die nach Gabe der Standardtablette.

Beispiel 8

5 Nachweis erhöhter Bioverfügbarkeit bei einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette

In einem Pflugscharmischer werden folgende Bestandteile gemischt: 697 g mikronisiertes Vardenafil hydrochlorid Trihydrat, 500 g einer Farbstoff – Vormischung bestehend aus 4,4 % gelbem Eisenoxid, 0,6 % rotem Eisenoxid und 95 % Pharmaburst®, 30 g Aprikosenaroma, 5 g Neohesperidin- Dihydrochalcone, 100 g Aspartam und 3518 g Pharmaburst®. Die Pulvermischung
10 wird in einem Freifallmischer mit 25 g hochdispersem Siliciumdioxid gemischt und durch ein 0,5 mm Sieb gesiebt. Diese Mischung wird mit 125 g Magnesiumstearat in einem Freifallmischer 5 Minuten lang gemischt. Die fertige Pulvermischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden Tabletten mit einer Masse von 170 mg, einem Durchmesser von 8 mm und einer Bruchfestigkeit von etwa 35 N verpresst. Als Vergleich wird im Cross-over – Verfahren eine übliche, mit Wasser
15 zu schluckende Tablette gegeben, die aus folgenden Bestandteilen besteht: 23,705 mg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat (entsprechend 20 mg Vardenafil), 141,797 mg Mikrokristalline Cellulose, 8,85 mg Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, 0,885 mg kolloidales Siliciumdioxid, 1,77 mg Magnesiumstearat, lackiert mit: 3,385 mg Hypromellose, 1,128 mg Macrogol 400, 0,925 mg Titan-
dioxid, 0,188 mg gelbes Eisenoxid und 0,015 mg rotes Eisenoxid. Im Vergleich zu dieser
20 Referenztablette beträgt die relative Bioverfügbarkeit 128.2 %.

Beispiel 9

Es werden gemischt und nachfolgend trocken auf einer Walze granuliert: 18,96 kg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, 76,54 kg Mikrokristalline Cellulose, 20 kg Crospovidone, und 80 kg Calciumsilikat. Das Granulat wird nachgemischt mit: 1 kg hochdisperses Siliciumdioxid, 0,5 kg
25 Sucralose, 1 kg pulverförmiges Orangenaroma und 2 kg gesiebttes Magnesiumstearat. Die fertige Mischung wird auf einer Rundlaufpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und 125 mg Masse verpresst.

Beispiel 10

Die folgenden Bestandteile werden gemischt. 21,4 kg Vardenafil Dihydrat, 60 kg gemahlene
30 Bernsteinsäure, 1,1 kg Sucralose und 342,1 kg Pharmaburst® B2, 13,2 kg gesiebttes Magnesiumstearat und 2,2 kg pulverförmiges Orangenaroma. Die Mischung wird zu Tabletten von 9 mm Durchmesser und 220 mg Masse verpresst (entsprechend einer Dosis von 10 mg Vardenafil).

10 mg Vardenafil und 30 mg Bernsteinsäure lösen sich bei 25°C in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung vollständig. Die Lösegeschwindigkeit der Tabletten beträgt 90 % in 5 Minuten in der USP Blattrührerapparatur mit 900 ml physiologischer Kochsalzlösung, 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute.

Tabelle 1

Pharmakokinetische Parameter von Vardenafil

		A		B	
		Erfindungsgemäße, schnell im Mund zerfallende Tablette		Übliche mit Wasser zu schluckende Tablette	
		geo.mean	geo.%CV (N=12)	geo.mean	geo.%CV (N=12)
AUC	[µg*h/L]	32.2	(32.0)	22.8	(38.2)
f _{rel} (A : B)	[%]	140.9	(120.2 - 165.2)		
C _{max}	[µg/L]	7.51	(43.9)	7.35	(39.5)
t _{max}	[h]	0.875	(0.50-2.50)	0.75	(0.50-2.00)
t _{1/2}	[h]	4.12	(22.1)	4.08	(24.0)

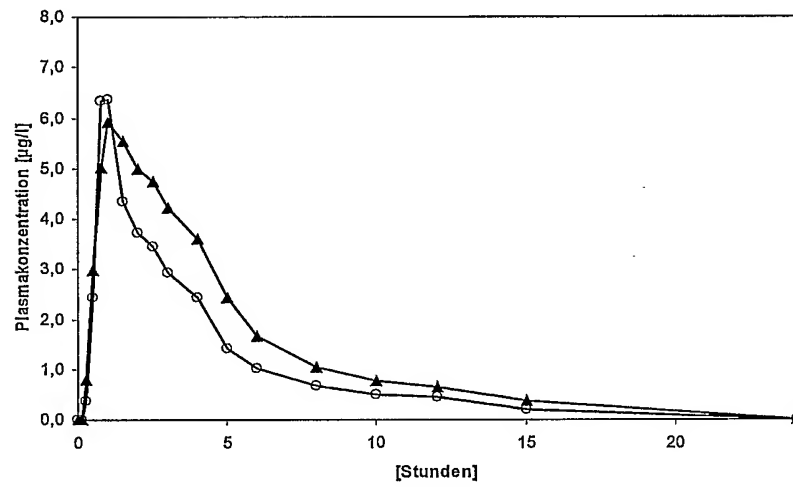
t_{max} als median (minimum - maximum)f_{rel} als Punktschätzer (90% Konfidenzintervall)

Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung, die schnell im Mund zerfällt, enthaltend Vardenafil, dadurch gekennzeichnet, dass sich mindestens 80 % der Vardenafil-Dosis aus der eingesetzten Substanzform bei 25°C in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung auflöst und die Freisetzungsrates
5 setzungsrate aus der Arzneimittelformulierung in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung innerhalb der ersten 5 Minuten in der USP Blattrührerapparatur bei 50 Umdrehungen pro Minute bei 37 °C mindestens 70 % beträgt.
2. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend Vardenafil in Form eines Salzes mit einer Säure oder Vardenafil mit einer Säure.
- 10 3. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 2, enthaltend Vardenafil Hydrochlorid oder Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat.
4. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 3, enthaltend Vardenafil Hydrochlorid oder Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in mikronisierter Form mit einer mittleren Partikelgröße von kleiner 20 µm.
- 15 5. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend 40 % bis 99 % Zuckeralkohole.
6. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in einer Arzneipackung mit einem Hinweis auf dem Beipackzettel, Etikett oder Verpackungskarton, dass die Arzneimittelformulierung in die Mundhöhle eingelegt wird und nach deren Zerfall geschluckt
20 wird.

Abbildung 1

Verlauf der mittleren Plasmakonzentrationen nach Gabe von 10 mg Vardenafil in erfindungsgemäßer Zubereitung gemäß Beispiel 6 (schwarze Dreiecke) und als Standardtablette (offene Kreise)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/22 A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 102 32 113 A1 (BAYER AG) 29 January 2004 (2004-01-29)	1-6
Y	pages 5,6; examples 1,2,4 page 6; tables 1,2	1-6
Y	DOBETTI L: "FAST-MELTING TABLETS: DEVELOPMENTS AND TECHNOLOGIES" PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL, INGLEWOOD, CA, US, vol. 12, no. 9, 2000, pages 32,34-36,38,40,4, XP001145817 ISSN: 0164-6826 page 42, column 1, paragraph 2	1-6
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2006

Date of mailing of the international search report

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodriguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001393

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"Quick-Dissolving Tablets Made Easy with Pharmaburst" SPECIAL DELIVERY; SPI PHARMA, [Online] 2002, pages 1-4, XP002382234 Retrieved from the Internet: URL: http://www.spipharma.com/images/SDIssue3.pdf [retrieved on 2006-05-11] page 1 -----	1-6
P,A	WO 2005/110419 A (BAYER HEALTHCARE AG; ZULEGER, SUSANNE; SERNO, PETER; HANING, HELMUT) 24 November 2005 (2005-11-24) Beispiele, insbesondere Beispiel 38 -----	1-6
A	YOUNG J M: "Vardenafil" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS 01 OCT 2002 UNITED KINGDOM, vol. 11, no. 10, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 1487-1496, XP002382235 ISSN: 1354-3784 page 1490, column 1, paragraphs 2,3 page 1490; table 1 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001393

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10232113	A1	29-01-2004	AU 2003249942 A1	02-02-2004
			BR 0305559 A	28-09-2004
			CA 2492747 A1	22-01-2004
			CN 1681481 A	12-10-2005
			WO 2004006894 A1	22-01-2004
			EP 1523303 A1	20-04-2005
			HR 20050143 A2	30-06-2005
			JP 2005533836 T	10-11-2005
			MA 27320 A1	02-05-2005
			MX PA05000554 A	28-04-2005
<hr/>				
WO 2005110419	A	24-11-2005	DE 102004023069 A1	08-12-2005
			WO 2005110420 A1	24-11-2005
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001393

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/22 A61K31/53

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 102 32 113 A1 (BAYER AG) 29. Januar 2004 (2004-01-29)	1-6
Y	Seiten 5,6; Beispiele 1,2,4 Seite 6; Tabellen 1,2	1-6
Y	DOBETTI L: "FAST-MELTING TABLETS: DEVELOPMENTS AN TECHNOLOGIES" PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL, INGLEWOOD, CA, US, Bd. 12, Nr. 9, 2000, Seiten 32,34-36,38,40,4, XP001145817 ISSN: 0164-6826 Seite 42, Spalte 1, Absatz 2	1-6

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Mai 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/06/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rodriguez-Palmero, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>"Quick-Dissolving Tablets Made Easy with Pharmaburst"</p> <p>SPECIAL DELIVERY; SPI PHARMA, [Online]</p> <p>2002, Seiten 1-4, XP002382234</p> <p>Gefunden im Internet:</p> <p>URL: http://www.spipharma.com/images/SDIssue3.pdf [gefunden am 2006-05-11]</p> <p>Seite 1</p> <p>-----</p>	1-6
P,A	<p>WO 2005/110419 A (BAYER HEALTHCARE AG; ZULEGER, SUSANNE; SERNO, PETER; HANING, HELMUT) 24. November 2005 (2005-11-24)</p> <p>Beispiele, insbesondere Beispiel 38</p> <p>-----</p>	1-6
A	<p>YOUNG J M: "Vardenafil"</p> <p>EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS 01</p> <p>OCT 2002 UNITED KINGDOM,</p> <p>Bd. 11, Nr. 10,</p> <p>1. Oktober 2002 (2002-10-01), Seiten</p> <p>1487-1496, XP002382235</p> <p>ISSN: 1354-3784</p> <p>Seite 1490, Spalte 1, Absätze 2,3</p> <p>Seite 1490; Tabelle 1</p> <p>-----</p>	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001393

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10232113	A1	29-01-2004	AU	2003249942 A1	02-02-2004
			BR	0305559 A	28-09-2004
			CA	2492747 A1	22-01-2004
			CN	1681481 A	12-10-2005
			WO	2004006894 A1	22-01-2004
			EP	1523303 A1	20-04-2005
			HR	20050143 A2	30-06-2005
			JP	2005533836 T	10-11-2005
			MA	27320 A1	02-05-2005
			MX	PA05000554 A	28-04-2005
WO 2005110419	A	24-11-2005	DE	102004023069 A1	08-12-2005
			WO	2005110420 A1	24-11-2005